

DE LA PROPIEDAD

REGISTRO



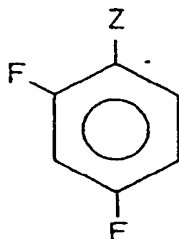
ESPAÑA

INDUSTRIAL

① NUMERO ② FECHA ③ PAIS		A1 ⑫ PATENTE DE INVENCION ⑪ NÚMERO DE SOLICITUD 549020 ⑭ FECHA DE PRESENTACION
⑦ SOLICITANTE(S) INKE, S. A. DOMICILIO SANT ANDREU DE LA BARCA (Barcelona) Pol. Ind. "Can Pelegri"		NACIONALIDAD ESPAÑOLA
⑧ INVENTOR(ES) D. Eusebio MONTSERRAT FABA		
⑨ TITULAR(ES)		
⑬ N.º DE PUBLICACION 8604938	⑬ FECHA DE PUBLICACION	⑬ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
⑤ Int. 81 Int. 81 (070) 403/06//A01N 43/653, A61K 31/41		
⑥ TITULO PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DEL 2-(2,4-DIFLUOROFENIL)-1,3-BIS(1H-1,2,4-TRIAZOL-1-IL)-PROPAN-2-OL.		
⑦ RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)		

La presente patente de invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, compuesto de síntesis con interesantes propiedades antifúngicas.

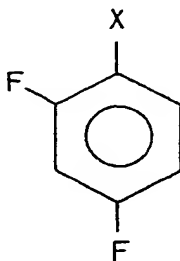
- 5 El procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, objeto de la presente invención, consiste en hacer reaccionar la 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona con un compuesto organometálico de fórmula general I.



I

- 10 en donde Z representa Li o Mg X, siendo X=Br o Iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

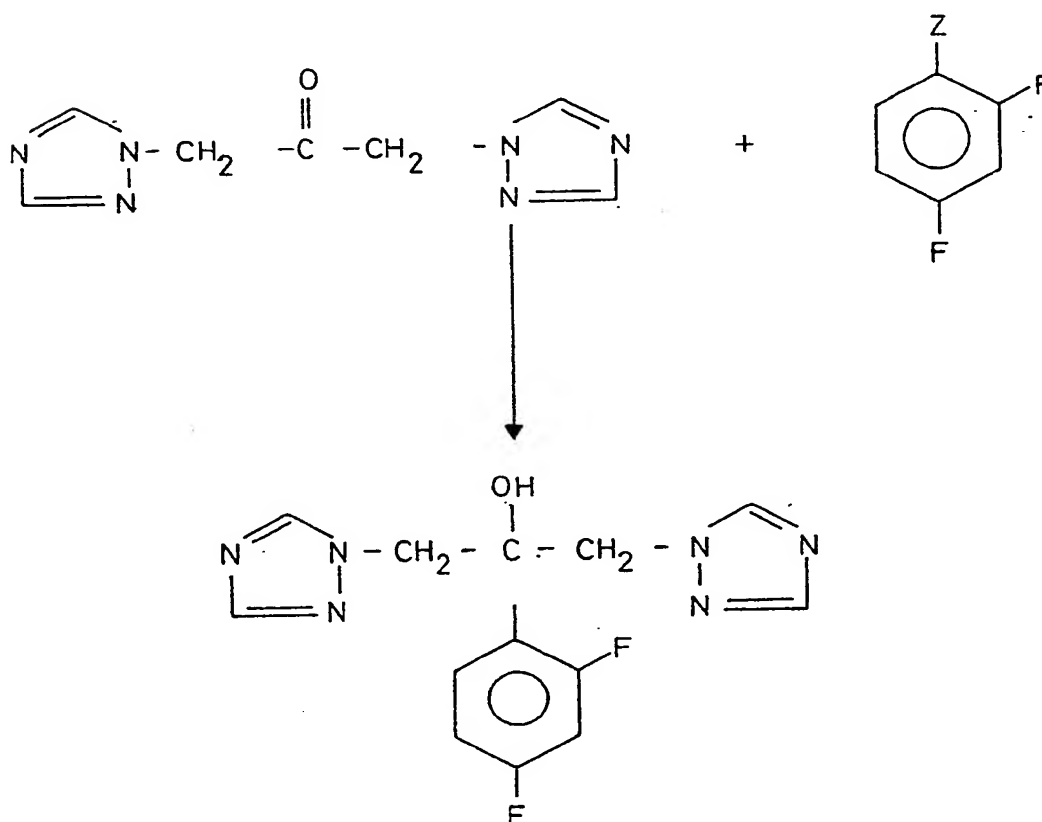
- Cuando Z=MgX, el compuesto de fórmula general I es un reactivo de Grignard, fácilmente obtenible por reacción
10 del magnesio con un compuesto de fórmula general II



II

cuando $Z=Li$, el compuesto de fórmula general I es un organo-
lítico, fácilmente obtenible por reacción del compuesto de
fórmula general II con butil-litio.

La reacción química que tiene lugar en dicho proce-
5 dimiento se puede esquematizar de la forma siguiente:



Es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%)
del compuesto de fórmula general I respecto a la relación mo-
lar 1:1 de la reacción estequiométrica.

La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mezclas.

El proceso puede realizarse a temperaturas comprendidas entre -40°C y la de reflujo del disolvente elegido de preferencia entre -10 y 40°C .

Finalizada la reacción, se aísla el producto deseado por los métodos convencionales y se recristaliza en un disolvente orgánico tal como isopropanol, acetato de etilo, etc., o sus mezclas con hexano para dar el 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, químicamente puro.

A título ilustrativo y no limitativo del procedimiento de obtención descrito en la presente memoria, se detallan a continuación unos ejemplos prácticos.

EJEMPLO 1

a) A una suspensión a temperatura ambiente de 267 mg (11 mmols) de virutas de magnesio en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añade lentamente durante media hora una solución de 2,12 g (11 mmols) de 1-bromo-2,4-difluorobenceno en 10 mL de tetrahidrofurano. Para iniciar la formación del reactivo de Grignard si es necesario se añade 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se mantiene la mezcla en agitación hasta práctica desaparición de las virutas de magnesio.

b) A una mezcla de 1,92 g (10 mmols) de 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona y 15 mL de tetrahidrofurano se añaden lentamente durante media hora y a temperatura ambiente

la solución obtenida en el apartado a) (compuesto de fórmula general I, Z=Mg Br). Finalizada la adición se deja en agitación a 25°C durante 1 hora. Se añaden 20 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%). Se decanta la fase orgánica, se
5 seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza 2 veces con acetato de etilo/hexano para dar 1,37 g (45% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol de p.f.: 139-140°C.

10 El análisis elemental da la fórmula $C_{13}H_{12}F_2N_6O$; (P.M.:306,28)
% Calculado: C: 50,98; H: 3,94; N: 27,43; F: 12,40
% Hallado: C: 51,03; H: 3,89; N: 27,37; F: 12,44

EJEMPLO 2

a) A una solución a -40°C de 2,12 g (11 mmols) de 1-bromo-
15 -2,4-difluorbenceno en 20 mL de dioxano anhidro y bajo atmósfera de nitrógeno se añaden lentamente durante 15 minutos 6,87 mL de una solución 1,6 M de n-butil-litio (11 mmols) en hexano. Se deja en agitación 15 minutos, mientras la temperatura se hace evolucionar a -10°C.

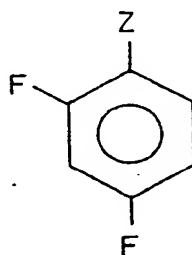
20 b) A una solución de 1,92 g (10 mmols) de 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona en 20 mL de dioxano se añade lentamente la solución obtenida en el apartado anterior (compuesto de fórmula general I, Z-Li) manteniendo la temperatura entre -10°C y 0°C. Finalizada la adición se mantiene en agitación
25 ción mientras la mezcla evoluciona a temperatura ambiente. Se añaden 30 mL de solución acuosa de cloruro amónico (10%) y se decanta la fase orgánica. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se concentra a sequedad y el residuo se re-

cristaliza de isopropanol para dar 1,07 g (35% de rendimiento) de 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-il con las mismas características que el producto obtenido en el Ejemplo 1 apartado b.

- . -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, que consiste esencialmente en hacer reaccionar la 1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ona con un compuesto organometálico
- 5 de fórmula general I.



I

en donde Z representa Li o Mg X, siendo X=Bromo o iodo, en un disolvente inerte y aislar el producto deseado por los métodos convencionales.

2. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según la reivindicación 1, caracterizado porque es aconsejable utilizar un ligero exceso (5 al 10%) del compuesto de fórmula general I respecto a la relación molar 1:1 de la reacción estequiométrica.
- 10

3. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el medio disolvente inerte es un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano, éter dietílico, dioxano, hexano, etc. o sus mez-
- 15
- 20 clas.

4. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-di-

fluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado porque el proceso puede efectuarse a temperaturas comprendidas entre -40°C y la de reflujo del disolvente elegido, de preferencia
5 entre -10°C y 40°C.

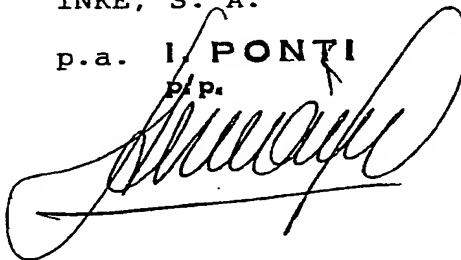
5. Procedimiento para la obtención del 2-(2,4-difluorofenil)-1,3-bis(1H-1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol.

La presente memoria descriptiva consta de ocho hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 19 de noviembre de 1985

INKE, S. A.

p.a. I. PONTI
D.P.

A large, stylized handwritten signature in black ink, likely belonging to I. Ponti, is written over the typed name and extends across the right side of the page.